

## Ewing试验对自主神经及心率变异性的影响

陈秀文<sup>1</sup>, 杨荣骞<sup>1</sup>, 葛璐璐<sup>2</sup>, 吕瑞雪<sup>3</sup>, 张磊<sup>3</sup>, 郭加成<sup>3</sup>

1. 华南理工大学生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2. 广州市公安局刑警支队, 广东 广州 510000; 3. 深圳市是源医学科技有限公司, 广东 深圳 518109

**【摘要】**目前缺乏利用客观生理参数反映健康人进行Ewing试验时,Ewing试验状态对自主神经活动影响的研究。心率变异性(HRV)是自主神经系统对窦房结控制的生物反馈,能够反映自主神经系统活动。本研究利用HRV分析71例健康者在进行Ewing试验期间,静息、深呼吸、Valsalva动作和站立状态的参数变化规律。实验结果表明相比静息状态,深呼吸和Valsalva状态的部分时域参数与频域参数明显上升( $P<0.01$ );站立状态的低频功率、低频与高频功率比值明显上升,而心跳间期标准差、相邻心跳间期差值的均方根和高频功率无明显变化。HRV的部分参数随着Ewing试验状态的改变而发生显著改变,心跳间期标准差、相邻心跳间期差值的均方根和高频功率随副交感神经活性增强而上升,反映了副交感神经活性水平。

**【关键词】**Ewing试验;自主神经系统;心率变异性;深呼吸

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)08-0821-04

## Impact of Ewing test on autonomic nervous system and heart rate variability

CHEN Xiu-wen<sup>1</sup>, YANG Rong-qian<sup>1</sup>, GE Lu-lu<sup>2</sup>, LÜ Rui-xue<sup>3</sup>, ZHANG Lei<sup>3</sup>, GUO Jia-cheng<sup>3</sup>

1. Department of Biomedical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. Guangzhou Municipal Public Security Bureau of Interpol Detachment, Guangzhou 510000, China; 3. Shenzhen Sayes Medical Technology Co., Shenzhen 518109, China

**Abstract:** The study on reflecting the effect of Ewing test on autonomic nervous activities during the Ewing test for healthy people by using objective physiological parameters is rare. Heart rate variability (HRV) is the biofeedback of the controlling from autonomic nervous system to sinoatrial node, reflecting autonomic nervous activities. In the study, HRV was used to analyze the changes in parameters of 71 healthy subjects during Ewing test, including the states of resting, deep breathing, Valsalva and standing. The results showed that compared with resting state, part of parameters of time domain and frequency domain in the states of deep breathing and Valsalva were significantly increased ( $P<0.01$ ), and that low frequency, and the ratio between low frequency to high frequency of standing state were significantly increased, while standard deviation of normal to normal (SDNN), root mean square of successive differences (RMSSD) and high frequency of standing state did not show any significant changes. Results indicate that part of parameters change with the different states of Ewing test, and prove that SDNN, RMSSD and high frequency increase with the enhanced activity of parasympathetic system, reflecting the activity of parasympathetic system.

**Key words:** Ewing test; autonomic nervous system; heart rate variability; deep breathing

## 前言

**【收稿时间】**2016-04-17

**【基金项目】**广东省科技计划项目(2016A020220011);深圳市科技计划项目(CXZZ20140903161225943;CXZZ201505291445496-87)

**【作者简介】**陈秀文,研究生,研究方向:医学信号处理、ECG方法学,E-mail:chenxiuwens@foxmail.com

**【通信作者】**杨荣骞,副教授,研究方向:医学信号处理、医学仪器设计,E-mail:bmeyrq@foxmail.com

Ewing试验也称为标准心血管反射试验,是由Ewing等<sup>[1]</sup>在1982年正式报道并使用至今的一种非侵入式心血管反射检查,通过改变心率、血压等方式测量自主神经功能,检测自主神经病变的患病情况。在临床上,Ewing试验主要用于糖尿病慢性并发症如糖尿病心脏自主神经病变等疾病的诊断<sup>[2-3]</sup>。Ewing试验的状态主要包括:(1)深呼吸:受测者以6次/min的速度进行呼吸,即呼气5 s、吸气5 s,并重复多次,以呼气时心率与吸气时心率的比值为指标;

(2) Valsalva 动作: 受测者以 2 次/min 的速度进行呼吸, 即呼气并憋气 15 s, 用力吐气并放松 15 s, 重复多次, 以放松时最长 RR 间期与 Valsalva 动作时最短 RR 间期的比值为指标; (3) 立卧位心率改变: 受测者平卧后站立, 以直立后 30 次心搏中最长 RR 间期与最短 RR 间期的比值为指标。

除了以上 3 种状态, Ewing 试验还包括立卧位心率改变、握力实验和站立实验等。呼吸差、Valsalva 动作指数、立卧位心率改变主要由副交感神经介导, 反映副交感神经功能。体位性血压改变和握力实验反映交感神经功能<sup>[1]</sup>。根据不同的研究目的, 采用不同的 Ewing 试验项目, 有的研究选择性采用合适的项目, 而有的研究仅采用敏感性和特异性较高的 Valsalva 动作或深呼吸项目作为诊断<sup>[2,4]</sup>。Ewing 试验与自主神经系统的调控有关, 不同的试验状态下, 自主神经系统的活动规律并不相同。本研究根据 Ewing 试验反映不同状态下自主神经系统功能的特点, 设计基于 Ewing 试验的多状态综合测试, 包括静息、深呼吸、Valsalva 动作和站立状态。研究表明, 静息状态下, 自主神经系统平衡; 深呼吸会刺激副交感神经, 使副交感神经活性兴奋; Valsalva 动作使副交感神经活性增强; 从坐位变为站位时, 心率由慢变快, 交感神经活性增强而副交感神经减弱<sup>[5-8]</sup>。包含 4 种状态的 Ewing 试验能够反映自主神经系统在不同状态下子系统的兴奋性变化, 但目前缺乏有关利用生理参数量化分析 Ewing 试验对自主神经系统调节平衡影响的研究。

心率变异性 (Heart Rate Variability, HRV) 是研究自主神经活动的非侵入式指标, 反映每次心跳周期时间的微小差异, 是自主神经系统对窦房结控制的生物反馈。本研究利用 HRV 作为客观反映自主神经活动的生理信息, 量化反映 Ewing 试验对自主神经系统影响。常用时域分析和频域分析对 HRV 进行分析。时域分析直观地应用统计学计算方法得到 HRV 的参数指标<sup>[9]</sup>。频域分析对 HRV 信号进行傅立叶变换, 得到频谱, 频谱参数主要包括极低频成分 (VLF, 0.003~0.040 Hz)、低频成分 (LF, 0.040~0.150 Hz) 和 高频成分 (HF, 0.150~0.400 Hz)<sup>[10]</sup>。HRV 分析具备简单、有效的优点, 广泛应用于临床。大量研究表明, HRV 的异常预示着一般人群及心血管疾病人群的不良预后, 包括高血压、充血性心力衰竭、心肌梗死后致死性心律失常、糖尿病神经症和精神障碍等疾病<sup>[11-12]</sup>。对 HRV 分析方法的研究具有重要意义。

在 Ewing 试验期间, 心率和血压随着 Ewing 试验状态的改变而发生变化, 引起自主神经系统应激改

变。但在国内外的报道中仍未发现有关于利用客观生理参数反映健康人进行 Ewing 试验期间, Ewing 试验对自主神经活动影响的研究与实验。本研究采用 HRV 时域和频域分析方法对 Ewing 试验影响自主神经活动情况进行实验, 研究 Ewing 试验在不同状态下 HRV 参数的变化规律, 有助于准确客观地通过 Ewing 试验诊断自主神经病变。

## 1 研究方法

### 1.1 数据来源

本实验的研究对象为 71 例健康者, 主要来自办公室工作人员和工科大学学生, 其中男性 28 例, 女性 43 例, 年龄 (33±11) 岁, 身高 (164±6) cm, 体质量 (61±10) kg。受测者身体健康, 无心血管疾病、糖尿病、精神科疾病等病史, 实验前 24 h 开始不饮用含咖啡因或酒精饮料, 不吸烟, 不进行剧烈运动, 未服用任何药物。每次 Ewing 试验分为 4 部分: 4 min 静息测试、1 min 深呼吸测试 (5 s 吸气、5 s 呼气, 重复 6 次)、90 s 的 Valsalva 动作测试 (吸气屏气 15 s, 用力吐气然后放松 15 s, 重复 3 次) 和 2 min 站立测试, 每个测试之间有 30 s 的放松调整时间, 总测试时间为 10 min。

### 1.2 数据采集与处理

在 10 min 的 Ewing 试验过程中, 使用课题组研制的穿戴式心电采集仪同步采集心电信号。心电信号的采集使用传统模式的 Ag/AgCl 电极, 以 3 导联方式连接人体。信号经放大器差分放大、带通滤波进一步放大等信号预处理后传到个人电脑中, 采样频率为 500 Hz, 满足 HRV 分析的要求, 信号提取的可靠性也经过严格的测试<sup>[13-14]</sup>。每个受测者的实验数据存储成独立的 txt 文件, 供后续分析使用。

HRV 是每次心跳周期的微小差异, 对 HRV 的分析首先需要提取心跳间期。在心跳的 QRS 波中, R 波相对容易处理和检测, 以两个心跳周期的 R 波峰值点之间的时间间隔定义为 RR 间期, 即一个心跳周期。RR 间期的提取步骤为: (1) 对 RR 间期进行基线移除; (2) 使用高斯核求导, 对心电信号求一阶微分和二阶微分  $f'$  和  $f''$ ; (3) 记录  $f'=0$  和  $f''=0$  的点, 峰值点在  $f'=0$  中; (4) 寻找同时满足  $f(n)>k$  和  $f''(n)=0$  的点  $n$ , 从第  $n$  个点往后寻找第一个满足  $f(n+i)=0$  的点, 该点为峰值点, 其中,  $k$  是心电波形斜率的阈值; (5) 记录峰值点, 在心电信号标出峰值点位置验证波峰提取效果, 得到 HRV 信号, 画出 HRV 曲线, 并对原始的 HRV 信号进行 3 次样条插值和重采样, 得到预处理后的 HRV 信号。

根据 Ewing 试验的 4 种状态: 静息、深呼吸、Val-

salva 动作和站立,将预处理后的HRV信号分为4段,对分段的HRV信号进行时域分析和频域分析。时域分析用于计算心跳间期标准差(SDNN):

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2}$$

其中, $N$ 是心跳间期的数目, $RR_i$ 是第 $i$ 个心跳间期, $\overline{RR}$ 是 $RR$ 间期的均值, $SDNN$ 的单位是ms。相邻心跳间期差值的均方根(RMSSD)为:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

其中, $RR_{i+1}$ 是第 $i+1$ 个心跳间期, $RMSSD$ 的单位是ms。用PNN50表示相邻心跳间期差值为50 ms以上的比例(%)。频域分析对HRV信号进行傅立叶变换,计算功率谱密度,并得到3个频段的成分:VLF、

LF和HF。本研究对LF、HF、LF与HF的比值(LF/HF)进行比较。

### 1.3 统计学方法

数据处理后得到71例受测者在Ewing试验4个项目中分别对应的时域、频域参数,采用配对样本的非参数检验(Wilcoxon检验)对不同测试项目(深呼吸、Valsalva动作和站立)与静息状态的HRV参数变化进行统计检验。统计分析采用SPSS 19.0软件, $P < 0.01$ 差异有统计学意义。

## 2 实验结果与分析

利用峰值提取时域、频域参数,计算Ewing试验各项的HRV参数SDNN、RMSSD、PNN50、LF、HF、LF/HF比值,参数计算结果如表1所示。

表1 Ewing试验4个项目对应的HRV参数( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Heart rate variability (HRV) parameters of different states in Ewing test ( $Mean \pm SD$ )

State	SDNN	RMSSD	PNN50/%	LF	HF	LF/HF
Resting	41.05±17.84	31.43±13.71	17.97±22.37	127.22±61.75	126.47±73.66	1.09±0.38
DB	69.71±25.26*	84.11±33.71*	8.20±5.85*	759.04±434.54*	361.77±283.87*	2.49±1.01*
Valsalva	68.89±19.59*	63.36±20.91*	6.69±5.39*	537.82±209.64*	317.06±160.99*	1.96±0.78*
Standing	41.88±17.72	31.72±15.09	3.97±5.78*	197.68±115.59*	161.65±100.30	1.36±0.56*

\* represented that compared with the resting state, the other three states (DB, Valsalva and standing) were statistically significant,  $P < 0.01$ . SDNN: Standard deviation of normal to normal; RMSSD: Root mean square of successive differences; PNN50: Percentage of the difference between normal and normal which was more than 50 ms; LF: Low frequency; HF: High frequency; LF/HF: Ratio between low frequency to high frequency; DB: Deep breathing

图1是一名受测者在Ewing试验期间的HRV信号,其中Ewing试验包括4种状态:静息、深呼吸、Valsalva动作和站立,每种状态之间有30 s放松调整时间。图2对比展示了静息、深呼吸、Valsalva动作和站立状态的功率谱曲线。

静息状态、深呼吸、Valsalva动作、站立状态的HRV参数变化统计学分析结果发现,HRV参数有明显变化。其中,深呼吸和Valsalva动作的SDNN、RMSSD、LF、HF、LF/HF都明显上升,深呼吸对比Val-

salva动作的参数上升幅度更大,深呼吸和Valsalva动作的PNN50明显下降(表1)。相比静息状态,站立状态的LF与LF/HF上升,上升幅度较呼吸和Valsalva状态低;而站立状态的PNN50明显下降。受测者在进行Ewing试验期间,HRV曲线波形有所不同,静息阶段上下波动,趋势平缓;进行深呼吸时,HRV波形与呼吸波有明显的关系,深呼吸进行6次,HRV信号波形有6个波峰;Valsalva状态下,在3次憋气呼吸期间,HRV信号波形有3个相应较高的波峰;在站立状

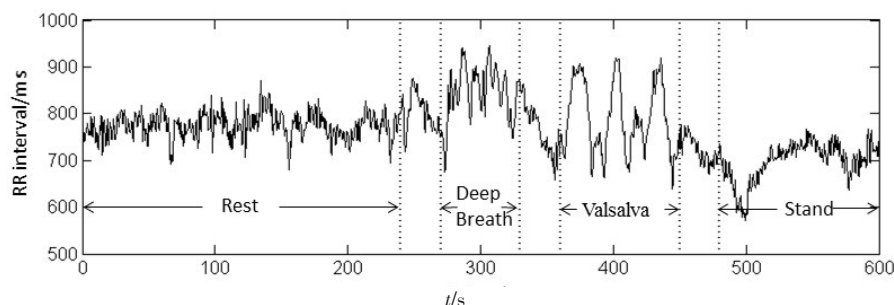


图1 Ewing试验期间HRV信号

Fig.1 HRV signal during Ewing test



态,刚站立起来的HRV信号曲线降低,到适应站立状态后,曲线恢复到类似静息状态的形状。从4种状态的功率谱曲线中可看到,深呼吸和Valsalva状态的LF和HF较静息状态高(图2)。

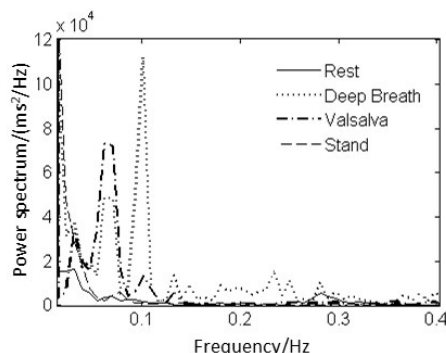


图2 Ewing试验4种状态的功率谱曲线

Fig.2 Power spectrum curve of four states in Ewing test

### 3 结论

Ewing试验通过改变心率、血压等方式测量自主神经功能,并在Ewing试验期间引起自主神经系统的平衡变化。静息状态下,自主神经系统平衡;深呼吸和Valsalva动作刺激副交感神经活性增强;站立作用刺激交感神经活性增强而副交感神经减弱。本研究利用HRV反映Ewing试验过程中自主神经系统的变化情况,并进行实验,统计不同的Ewing试验状态的HRV时域和频域参数变化趋势。

本实验分析结果显示,HRV时域、频域部分参数与Ewing试验状态有关联,并随着状态变化有显著改变。相比静息状态,深呼吸和Valsalva动作的参数SDNN、RMSSD、LF、HF和LF/HF都显著上升,而深呼吸和Valsalva状态下受测者的自主神经系统活性增强,副交感神经兴奋,这表明所测的6个参数与交感神经、副交感神经活性、自主神经系统的平衡有关;相比静息状态,站立状态下的LF和LF/HF显著上升,SDNN、RMSSD和HF无明显变化。站立状态下心率由慢变快,交感神经活性增强而副交感神经减弱,这表明SDNN、RMSSD和HF随副交感神经活性增强而上升,反映了副交感神经活性水平。此外,通过比较不同状态的HRV信号曲线发现HRV信号曲线波形与呼吸波有相关关系,如在深呼吸状态下,深呼吸6次,HRV曲线有6个相应的波峰;在Valsalva动作下,呼气吐气3次,HRV曲线有3个相应的波峰。结果显示呼吸的周期变化和HRV变化同步。

本文利用HRV的时域和频域分析方法,对Ewing试验期间参数变化情况进行研究,并得出Ewing

试验中HRV参数的变化规律,客观反映Ewing试验对自主神经及HRV的影响。因此,可以利用Ewing试验和HRV分析辅助诊断自主神经系统病变。

### 【参考文献】

- [1] EWING D J, CLARKE B F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy[J]. Br Med J, 1982, 285(6346): 916.
- [2] 杨旭斌, 朱延华, 陆莹, 等. Ewing试验及心率变异性对初诊2型糖尿病患者心血管自主神经病变诊断的比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(6): 328-333.  
YANG X B, ZHU Y H, LU Y, et al. Comparison of Ewing test and heart rate variability for cardiovascular autonomic neuropathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2012, 4(6): 328-333.
- [3] WACKERS F J, YOUNG L H, INZUCCHI S E, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study[J]. Diabetes Care, 2004, 27(8): 1954-1961.
- [4] ZIEGLER D, GRIES F A, MUHLEN H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers[J]. Diabete Metab, 1992, 19(1): 143-151.
- [5] ZEMA M J. Diagnosing heart failure by the Valsalva maneuver isn't it finally time?[J]. Chest, 1999, 116(4): 851-853.
- [6] COLOMBO J, ARORA R, DEPACE N L, et al. Parasympathetic and sympathetic testing [M]//Clinical Autonomic Dysfunction, Berlin: Springer, 2015: 85-98.
- [7] 程九华, 王守岩, 张海宁, 等. 体位改变对Valsalva动作心率、血压响应模式的影响[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(12): 1140-1143.  
CHENG J H, WANG S Y, ZHANG H N, et al. Posture shift alters pattern of heart rate and blood pressure response during valsalva maneuver [J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2001, 22(12): 1140-1143.
- [8] 沈仲元, 余平, 竺英祺, 等. 调节呼吸频率对心率变异的影响[J]. 实用心电学杂志, 2009, 18(5): 323-325.  
SHEN Z Y, YU P, ZHU Y Q, et al. The influence of respiratory frequency adjustment to heart rate variability[J]. Journal of Practical Electrocardiology, 2009, 18(5): 323-325.
- [9] HILL L K, HU D D, KOENIG J, et al. Ethnic differences in resting heart rate variability: a systematic review and meta-analysis [J]. Psychosom Med, 2014, 77(1): 16-25.
- [10] FUJIWARA K, MIYAJIMA M, YAMAKAWA T, et al. Epileptic seizure prediction based on multivariate statistical process control of heart rate variability features [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2015, 63(6): 1321-1332.
- [11] 洪必莹, 何森, 陈晓平. 心率变异性研究进展[J]. 华西医学, 2013, 28(4): 614-618.  
HONG B Y, HE S, CHEN X P. Research progress of heart rate variability[J]. West China Medical Journal, 2013, 28(4): 614-618.
- [12] MINAKUCHI E, OHNISHI E, OHNISHI J, et al. Evaluation of mental stress by physiological indices derived from finger plethysmography [J]. J Physiol Anthr, 2013, 32(17): 1-11.
- [13] ZHANG Z B, SHEN Y H, WANG W D, et al. Design and implementation of sensing shirt for ambulatory cardiopulmonary monitoring[J]. J Med Biol Eng, 2011, 31(3): 207-215.
- [14] 蔡圆圆, 朱贻盛. 基于非线性动力学的缺血缺氧HRV分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2005, 22(2): 476-478.  
CAI Y Y, ZHU Y S. Analysis of HRV for brain ischemia and asphyxia based on nonlinear methods [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2005, 22(2): 476-478.

(编辑:谭斯允)